

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Dyspepsiecoli-Infektionen in der
Universitätskinderklinik München
während der Jahre 1956 bis 1963

ANNEMARIE PICOT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0163

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. A. Wiskott

Dyspepsiecoli-Infektionen in der Universitätskinderklinik
München während der Jahre 1956 bis 1963.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Annemarie Picot
aus Bochum

München 1966

Referent: Priv. Doz. Dr. Goetz

Korreferent: Professor Dr. Wiskott

Dekan: Prof. Dr. R Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 11.1.1966

EINLEITUNG

Schon 1885 hatte Escherich betont, daß es sich bei den Darmerkrankungen des Säuglings "um organische Krankheitserreger handeln muß". (32) Dies war als neu anzusehen; denn erst 1875 hatte Baginsky auf Grund einer Berliner Statistik gezeigt, daß die Morbidität und Mortalität von der Höhe der Lufttemperatur abhängt, welche eine Steigerung der Zersetzung in dem Hauptnahrungsmittel der Säuglinge, der Milch, bewirkt. Er wurde widerlegt, als 1881 Epstein von schweren Magen- und Darmerkrankungen der Ammenkinder seiner Anstalt berichtet und 1880 Widerhofer derartige Winterepidemien unter Brustkindern in der Wiener Findelanstalt beobachtet. 1897 stellt Heubner die Beobachtung auf, " daß nicht nur bei Brustkindern, sondern auch bei künstlich genährten Kindern eigentümliche, durch Kontakt übertragbare infektiöse Darmerkrankungen vorkommen, die mit Notwendigkeit spezifische Krankheitserreger voraussetzen und daß ferner die Schwierigkeiten der Spitalpflege für Säuglinge eben in der Vermeidung dieser Kontaktinfektionen beruhen ". Escherich hatte bereits 1889 darauf hingewiesen, "daß die Reihe der auf bakteriellen Ursachen zurückzuführenden Magendarmerkrankungen mit der Gärungsdyspepsie keineswegs erschöpft ist, daß vielmehr daneben auch echte Darminfektionserkrankungen vorkommen". (17) Es gelang ihm, das Bakterium coli zu entdecken, das später nach ihm benannt wurde.

Indem Adam nun von O.H. Jensens Untersuchungen über die Colitypen bei der Kälberruhr (13) ausging, stellte er in den 20er Jahren fest, daß bestimmte Colitypen, die fast konstante biochemische Eigenschaften zeigten, als Erreger der Säuglingsdyspepsie anzusehen seien. Er nannte diese Keime " Dyspepsiecoli ". (2.)

Er grenzte diese Typen von den " Normalcoli " mit Hilfe biochemischer Differenzierungsmethoden ab. Sie zeigten

starke Saccharosevergärung und ein in quantitativer Hinsicht starkes Vergärungsvermögen (1). Doch war ihr biochemisches Verhalten sehr wechselnd, was " spontan " und experimentell beobachtet wurde (16) (51).

Das Henle-Koch'Postulat zur Beurteilung, ob ein Keim als Krankheitserreger angesehen werden kann oder nicht, konnte noch nicht erfüllt werden. Es war zwar die Reinzüchtung des *Dyspepsiecoli* auf künstlichem Nährboden möglich (1) und Wiedererzeugung des gleichen Krankheitsbildes mit dem gezüchteten Keim bei Mensch und Tier (46), doch das regelmäßige Auffinden der Erreger im erkrankten Organismus mußte zweifelhaft bleiben, weil man die Keime nicht hinreichend differenzieren konnte. So wurde die Frage erst beantwortet, als 1947 Kauffmann den Identitätsbeweis der Erreger mit Hilfe serologischer Methoden erbrachte.

Kauffmann fand, daß viele Colistämme neben den Körper-O-Antigenen und den Geißel-H-Antigenen auch Kapsel-K-Antigene besitzen. Die O-Antigene sind thermostabil; die K-Antigene werden durch Hitzeeinwirkung zerstört und heben die O-Agglutinabilität der betreffenden Stämme auf. Das K-Antigen schließt thermolabile Antigene (L- und B-Antigene) ein, wie auch thermostabile Antigene (A-Antigene). Während die L- und B-Antigene meist Hüllen-Antigene sind (entsprechend den Vi-Antigenen), erscheinen die A-Antigene meist als sichtbare Kapseln (entsprechend den Pneumokokkenkapseln). So ist der Begriff K-Antigen ein Symbol für eine Gruppe verschiedener Antigene. Die aufgefundenen Antigene werden mit fortlaufenden Nummern bezeichnet. Kauffmann war es möglich, 58 verschiedene O-Gruppen zu finden, von denen aber nur 20 in dem ersten diagnostischen Antigeneschema untergebracht waren; dies Schema wurde später zusammen mit Knipschildt und Vahlne auf 25 O-Gruppen erweitert (27).

Bis heute kennt man 112 verschiedene O-Antigene, 59 K-Antigene und 22 H-Antigene. (8).

Die Colistämme werden also serologisch mit Hilfe der O-Antigene in O-Gruppen eingeteilt und weiter mit Hilfe von K-Antigenen und H-Antigenen in Serotypen unterteilt. Die Serotypen werden mit biochemischen Methoden in biochemische Untertypen (kurz " Biotypen ") oder mit Hilfe von Bakteriophagen (kurz Phagen) in " Phagtypen " eingeteilt (28). Durch diese exakte Differenzierung wurde es erst möglich, die isolierten Stämme zu vergleichen.

Von den aufgefundenen Colistämmen werden die folgenden als pathogen anerkannt: 026 B6; 055 B5; 086 B7; 0111 B4; 0119 B14; 0125 B15; 0126 B16; 0127 B8 und 0128 B8. Sie haben eine Bedeutung für das Auftreten epidemischer und endemischer Säuglingsenteritis (28) (47) (33) (56).

Die einzelnen Typen treten verschieden häufig regional und auch zeitlich auf; ähnlich den Salmonellen und Shigellen ist ihr Vorkommen geographischen Schwankungen unterworfen. Wahrscheinlich treten sie mehr in Ländern mit gemäßigttem Klima auf. Etwa ein Drittel aller Säuglingsenteritiden ist in Mitteleuropa durch Dyspepsiecolitypen bedingt.

Als "natürlicher Standort" der Dyspepsiecolibakterien wird im Gegensatz zu den Salmonellen der Mensch angesehen, wobei der Säugling " das eigentliche Keimreservoir " darstellt (6).

Experimentell sind sowohl bei Erwachsenen (10) als auch bei Säuglingen (46) Enteritiden auslösbar. Doch genügen beim Säugling kleinste Keimmengen hierzu, während beim Erwachsenen größere Keimmengen nötig sind (19). Es handelt sich so um eine " infectio minima ", ohne die das Auftreten einer Epidemie nicht erklärbar wäre (6).

Enteritisepidemien, wie sie besonders bei Massenflegern in Kinderheimen und Kinderkrankenhäusern auftreten, sind häufig beschrieben worden. Als primäre Infektionsquellen werden gesunde Keimträger, Erwachsene und Kinder, diskutiert. Symptomlose Keimträger unter Eltern und Pflegepersonen spielen sehr wahrscheinlich bei der Verbreitung der Infektion eine Rolle (38). (9). (15). Bei Routineuntersuchungen ergab sich, daß 1-2 % aller Erwachsenen pathogene Colibaktierien ausschieden (22). Bei Kindern, die keinen Kontakt mit erkrankten Kindern hatten, sollen es 1 % sein (54). In Epidemiezeiten sollen sich unter Kindern 20 % symptomlose Keimträger finden (7). Resemann fand - bei jedoch relativ kleiner Anzahl von Fällen - einen Wert von 30 % (44). Wenn gesunde Keimträger, Erwachsene und Kinder, gefunden werden und so zum Ausgangspunkt einer Infektion werden könnten, muß doch das frisch erkrankte Kind als Hauptinfektionsquelle angesehen werden. Die Ursache hierfür ist darin zu sehen, daß das akut an Colienteritis erkrankte Kind die Dyspepsiecolibakterien in großen Mengen und fast in Reinkultur im Stuhl ausscheidet (6). Hierin liegt wohl auch der Grund, weshalb die Infektiosität im Beginn der Erkrankung am größten ist.

Die Inkubationszeit beträgt 2, maximal 22 Tage, im Durchschnitt 5 - 11 Tage. (8). Durch die Verbreitung der Keime, die sich an fast allen Gegenständen des Zimmers nachweisen lassen, kommt es zur Verseuchung des Krankenraumes, so daß sich Infektionen weiterer Kinder nicht vermeiden lassen (6). Als besonders infektiös sind Gegenstände in engster Nähe des Patienten anzusehen, wie zum Beispiel Kinderbetten und Pflegekittel (39).

Fast lückenlose Infektketten bei Zimmerepidemien, die sich über ganze Stationen ausbreiteten, wurden rekonstruiert (5) (44). Die Keime breiten sich sehr schnell aus und bleiben

noch lange nachweisbar. Es konnte gezeigt werden, daß pathogene Colibakterien bereits 18 Stunden nach der Aufnahme eines erkrankten Kindes auf der zuvor nicht infizierten Station im Luftstaub des Krankenzimmers nachweisbar waren und sollen noch nach 27 Tagen daraus züchtbar gewesen sein (45).

Klinisch gibt es keine Anhaltspunkte zur Unterscheidung einer Dyspepsie von einer Colidyspepsie (10). Bei der Diagnose muß also die bakteriologische Stuhluntersuchung berücksichtigt werden. Einen positiven Befund findet man in 30-45 % aller Dyspepsiefälle (31) (56) (53) (7). Doch werden auch niedrigere Werte angegeben (33).

Meist handelt es sich um Kinder unter einem halben Jahr; 60-70 % der Kinder sind unter 4 Monate alt (43) (15) (53).

Die Therapie der Colidyspepsie erfolgt bei den Patienten meist diätetisch und medikamentös. Als Mittel der Wahl werden heute die Antibiotika angesehen (29) (12).

Die Behandlung sollte einmal auf die klinische Heilung des Patienten ausgerichtet sein und zum anderen auf die Ausschaltung einer Infektionsquelle (41) (30) (49). Beides wird nur möglich sein, solange noch wirksame Antibiotika benutzt werden.

Durch die bevorzugte Anwendung von Antibiotika bildeten sich nach vielen Berichten immer zahlreicher resistente Stämme aus, so daß die früher gebräuchlichen Mittel heute ihre Wirksamkeit weitgehend eingebüßt haben (47) (7) (25) (33).

Dies Problem der Antibiotikaresistenz der Dyspepsiecoli kann nicht dadurch gelöst werden, daß ständig neue Mittel

ergriffen werden, die zwar vorübergehend sehr wirksam sind, später aber an Wert für die Behandlung verlieren (40).

Während einige Autoren sich bei der antibiotischen Therapie auf ein maximal wirksames Mittel beschränkten und auch jeden suspekten Dyspepsiefall hiermit behandelten (24), wird von anderer Seite vor einem übermäßigen Gebrauch von Antibiotika gewarnt und gefordert, daß sie in leichten Fällen von Colidyspepsie nicht verwandt werden (12) (30) (42).

In einer Essener Klinik führten bei fast allen leichten Fällen allein diätetische Maßnahmen zum Erfolg (42). Einige Autoren gehen in ihren Forderungen noch weiter. Kinder, die nicht schwer erkrankt sind, sollten nicht in die Klinik aufgenommen werden. Wenn es die Umstände erlauben, sollen diese zu Hause ohne Antibiotika behandelt werden, die in der Klinik nötig würden, um die Erkrankten als Infektionsquelle für andere Kinder auszuschalten (30). (12).

Damit eine Beschleunigung der Resistenzzunahme vermieden wird, wird weiter von der antibiotischen Behandlung der Keimträger abgeraten, weil die Sanierung auch spontan eintreten kann (42) (50).

Von anderer Seite wird eine gestaffelte Anwendung der Antibiotika befürwortet. Nach einer vorgeschlagenen Antibiotikaregie sollen die Mittel gestuft, jedes in einer ganz bestimmten Situation und damit verschieden häufig, angewandt werden. So soll eine zu schnelle Entwertung eines Antibiotikums durch auftretende Resistenzen verhindert werden und eine gewisse Steuerung der Resistenzentwicklung ermöglicht werden. (40).

Auch wurden Beobachtungen gemacht, die bei gleichbleibendem Antibiotikaverbrauch eine Abnahme der Resistenz feststellten. (15) Entgegengesetzt der Vermutung, daß virulente Keime die größere Resistenz besitzen (11), konnte in jüngster Zeit gezeigt werden, daß Dyspepsiecolibakterien mit erworbener Antibiotikaresistenz eine verminderte Virulenz haben und so besonders leicht Keimträger ohne klinische Erscheinungen durch diese resistenten Stämme auftreten können. Da solche symptomlosen Keimträger meist nicht unter Einwirkung von Antibiotika stehen, werden die Stämme in ihrer Resistenz abgeschwächt und die Keimträger durch die wieder gesteigerte Virulenz der Erreger zu einer potentiellen Infektionsquelle. Andererseits spielt sich so das durchschnittliche Resistenzverhältnis aller in einer Klinik vorhandenen Stämme zwangsläufig auf ein bestimmtes Niveau ein (52). Die zuvor angeführte sinnvolle Anwendung der Antibiotika wird dieses Einpendeln auf eine bestimmte Resistenzhöhe noch unterstützen.

Die Meinungen darüber, ob das Verhalten der Dyspepsiecoli gegenüber einem Antibiotikum in vitro sich bei der klinischen Anwendung bestätigt, weichen voneinander ab.

Kennzeichnend für die Dyspepsiecolistämme scheint zu sein, daß ihre Empfindlichkeit in vitro gegenüber einzelnen Antibiotika parallel geht mit der klinischen Wirkung der gleichen Therapeutika. (44) (5)(25).

Es kommt aber auch vor, daß Stämme, die sich in vitro noch empfindlich erwiesen, in vivo resistent waren. (23). Es wird berichtet, daß in 21 % der mit einem in vitro wirksamen Antibiotikum behandelten Fälle in Stuhlproben noch Dyspepsiecoli nachgewiesen werden konnten; dies war in 45 % der Fälle möglich, wenn die Behandlung ohne Antibiotika oder ohne Resistenzbestimmung durchgeführt wurde (42).

Ferner können in vitro resistente Stämme bei der Behandlung dennoch auf das entsprechende Antibiotikum ansprechen (48) (4). Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, daß die während einer Epidemie aufgetretenen Dyspepsiecolifälle trotz Antibiotikaresistenz der Erreger sehr milde verliefen (4). Dieser Widerspruch kann mit Versuchsergebnissen erklärt werden, die zu der Annahme führten, daß der Erreger gerade durch das Antibiotikum, gegen das er resistent ist, " in einem Zustand erhöhter Anfälligkeit gegenüber den körpereigenen Abwehrkräften gehalten wird " (52).

EIGENE ERGEBNISSE

Ziel der folgenden Untersuchung sollte es sein, eine Aussage über Dyspepsiecolifälle machen zu können, die in der Universitäts-Kinderklinik in den letzten Jahren stationär behandelt worden waren.

Es wurden hierzu die Krankengeschichten aller Kinder ausgewertet, die mit einer Dyspepsie aufgenommen worden waren und solcher, die wegen einer anderen Erkrankung eingewiesen wurden und dann während des Klinikaufenthaltes an einer Dyspepsie erkrankten. Da mit den einzelnen Krankenblättern die bakteriologischen Befunde abgeheftet sind, konnten die Fälle näher untersucht werden, die als Colidyspepsie diagnostiziert wurden. Es interessierten dabei besonders die verschiedenen Erregertypen und deren zeitlich verschiedenes Auftreten. Ferner wurde ihr Verhalten gegenüber Antibiotika notiert und die Resistenzänderung in den Jahren aufgeschlüsselt.

Bei den Untersuchungen wurde die Zeit von 1952 bis 1963 berücksichtigt. Es handelt sich um insgesamt 982 Dyspepsien, die nach erfolgter bakteriologischer Diagnose noch weiter unterteilt werden (Tabelle 1). Die bakteriologischen Untersuchungen wurden in dem Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität ausgeführt; gleichzeitig wurden die Resistenzbestimmungen dort vorgenommen.

Während von 1952 bis 1955 38 % der Dyspepsien bakteriologisch untersucht wurden, waren es in den Jahren von 1956 bis 1963 82 % der Fälle. Folglich finden sich in dem ersten Zeitraum auch nur wenige bakteriologisch gesicherte Diagnosen, nämlich mit 25 Fällen 8 %, wobei sich bei den Ergebnissen meist keine Resistenzbestimmungen der diagnostizierten Colistämme fanden. In dem zweiten Zeitraum wurden mit 282 Fällen 40 % der Dyspepsien bakteriologisch bestimmt. In

60 Fällen fanden sich zwar Stämme der Escherichiacoli, doch konnten sie nicht serologisch typisiert werden. Sie wurden mit " E.coli? " gekennzeichnet. Etwa ein Drittel der bakteriologischen Untersuchungen fiel negativ aus.

In der letzten Spalte der Tabelle sind die Fälle eingetragen, bei denen im Verlauf der Krankheit ein Erregerwechsel eintrat. 1960 fanden sich 4 solcher Fälle, 1959 waren es 8; in denselben Jahren wurden je einmal 2 Erreger bei den ersten Stuhluntersuchungen gefunden.

In den folgenden Darlegungen wird nur auf den Zeitraum von 1956 bis 1963 eingegangen, weil die kleine Zahl der bakteriologisch gesicherten Diagnosen in den Jahren von 1952 bis 1955 eine zu geringe Aussagekraft hat.

Der Frage wurde nachgegangen, welche Coligruppen in den betreffenden Jahren ursächlich für Dyspepsien waren. In der Tabelle 2 sind die bei der ersten Stuhluntersuchung isolierten O-Gruppen eingetragen; hinzu kommen die Erreger, die sich bei erneuter Stuhluntersuchung fanden. Diese werden schon summarisch als " Erregerwechsel " in Tabelle 1 aufgeführt; hier sind sie in Klammern () eingetragen.

Es fällt auf, daß manche Stämme, wie 025 , 086 und 0119 ganz vereinzelt auftreten; die Stämme 0112, 0124, 0141, 0129 und 077 kommen sogar nur einmal vor. Während einige Stämme, 04, 078, 0119 und 0127, erst in den letzten vier Jahren gefunden wurden, wurde der Stamm 086 nur von 1956 bis 1958 vereinzelt isoliert. Die restlichen Stämme traten während der Beobachtungszeit fast gleichmäßig oft auf.

Auf alle 8 Jahre bezogen ist der Stamm 055 am meisten ~~am~~ vertreten. Er wurde 113-mal und viermal als " Erregerwechsel " gefunden und stellt also 41 % aller gesicherten Dyspepsiecoli dar. Über zwanzigmal pro Jahr tritt er von 1957 bis 1959.

auf, um in den folgenden Jahren relativ seltener zu werden. In der Häufigkeit des Auftretens steht der Stamm 0111 an zweiter Stelle; er stellt 15 % aller Dyspepsiecoli dar. Etwa gleich häufig war der 0127 mit 12 % und der 0114 mit 11 % aller Dyspepsiecoli. Dabei trat der 0114 fast nur 1959/60 auf, wogegen der 0127 ziemlich regelmäßig von 1959 bis 1963 gefunden wurde. In der Häufigkeit folgt der 0128 mit 8 %, der 026 mit 7 % und der 04 mit 5 % in einigem Abstand zu den vorher aufgeführten Stämmen.

Kurz schematisch soll die prozentuale Verteilung der 7 häufigsten Stämme wiedergegeben werden, die unter den 16 vorkommenden Stämmen 99 % aller aufgefundenen Dyspepsiecoliinfektionen verursachten.

Stämme	% der Dyspepsiecoli
055	41 %
0111	15 %
0127	12 %
0114	11 %
0128	8 %
026	7 %
04	5 %
99 % aller Dyspepsiecoli	

Wenn man das Vorkommen eines bestimmten Colistammes in der Klinik beurteilen will, muß man berücksichtigen, daß dies von zwei Faktoren abhängt. Einmal hängt es vom spontanen

Auftreten der Dyspepsiecolifälle bei Kindern ab, die zu Hause lebten und krank in die Klinikbehandlung aufgenommen wurden und dann von solchen Dyspepsiecolifällen, die im Zusammenhang mit einer Epidemie in der Klinik auftraten. Es wurde versucht herauszufinden, welche Colidyspepsien in der Klinik auftraten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Insgesamt waren es 96 Kinder, die mit nachgewiesener Colidyspepsie erst in der Klinik infiziert wurden ; das heißt 14 % aller Dyspepsien und 34 % aller Colidyspepsien wurden in dem beobachteten Zeitraum in der Klinik erworben. Die Hälfte dieser in der Klinik erworbenen Colidyspepsien wurden durch den Stamm 055 bedingt. Bis 1959 traten solche Epidemien häufiger auf, 1958 waren es 17 Kinder, die mit 055 infiziert wurden; bezogen auf alle Colidyspepsien dieses Jahres sind es über die Hälfte aller nachgewiesenen Colidyspepsien. Auf alle 055 Fälle der Jahre 1956 bis 1963 berechnet, wurden 41 % hiervon in der Klinik erworben, auf alle überhaupt auftretenden Dyspepsiecolifälle umgerechnet, waren es 17 %.

Tabelle 3 zeigt weiter, daß 1960 je 10 Kinder mit einer Colidyspepsie, verursacht durch 0111 und 0114, in der Klinik erkrankten. Wenn auch sonst öfters Kinder in der Klinik erkrankten, konnten doch längere Infektionsketten nicht gefunden werden.

Mit der serologischen Differenzierung der Colibakterien bei der Erstisolierung wurde gleichzeitig auch deren Verhalten gegenüber Antibiotika geprüft. In einem kleinen Teil der Fälle fehlen diese Testungen. Da in Tabelle 4 nur die " getesteten Coli ", d.h. die Dyspepsiecoli, deren Verhalten

gegenüber Antibiotika mit resistent oder empfindlich gekennzeichnet wurde, eingeordnet sind, unterscheiden sich die Zahlen von denen in Tabelle 2.

Meist sind es Testungen gegenüber 11 verschiedenen Antibiotika. Die Anzahl der jeweils "getesteten Coli" ist in Klammern () wiedergegeben; die Anzahl der Dyspepsiecoli, die gegen das geprüfte Antibiotikum resistent waren, sind daneben eingetragen. Das Fehlen einer Resistenz wurde mit null bezeichnet. Eine Teilresistenz und Teilempfindlichkeit wurde nicht berücksichtigt. Gegen Polymyxin, Colistin und Nitro-furane erwiesen sich alle " getesteten Coli " als empfindlich.

Man kann das Verhalten der einzelnen Dyspepsiecoli gegenüber den einzelnen Antibiotika gut ersehen. Weniger deutlich wird, ob ein Dyspepsiecoli nur gegen ein oder auch mehrere Antibiotika resistent ist.

Die Kreuzresistenz der Erreger bei der Erstisolierung wurde näher untersucht.

Nur wenige Dyspepsiecoli waren gegen alle Antibiotika empfindlich. Es waren 44 der " getesteten Coli ", die sich gegen die Testantibiotika als vollemmpfindlich erwiesen.

Die Antibiotika, die sich in vitro als unwirksam gegen die Dyspepsiecoli zeigten, werden in Tabelle 5 aufgeführt. Die jeweils in den einzelnen Jahren getesteten Antibiotika werden durch ein + angezeigt.

1956 und 1957 wurden die Colibakterien erst gegen drei Antibiotika getestet, Streptomycin, Terramycin und Chlor-amphenicol; hier fanden sich bereits bis zu dreifach resistente Stämme.

1958 kamen drei weitere Antibiotika hinzu, die Sulfonamide, Neomycin und Framycetin; die Hälfte der in diesem Jahr getesteten Colibakterien sind vierfach resistent.

In den drei folgenden Jahren wurde das Kanamycin mitgetestet.

1959 sind wie im Vorjahr über die Hälfte aller Dyspepsiecoli vierfach resistent und nur zwei fünffach resistent.

1960 sind schon mehrere sechsfach resistent und ein Drittel siebenfach resistent.

In den letzten 2 Jahren kommt zu den Testantibiotika das Paromomycin noch hinzu; jetzt tauchen auch achtfach resistente Dyspepsiecoli auf.

Die Mehrzahl der Dyspepsiecoli sind dreifach und vierfach resistent. Man erkennt also deutlich, wie mit steigender Zahl der Antibiotika gleichzeitig auch die Mehrfachresistenz der Colibakterien zunimmt.

Bestimmte sich wiederholende Resistenzbilder konnten nicht beobachtet werden. Es fiel aber auf, daß in den beiden ersten Jahren die zweifach resistenten Keime ausschließlich gegen Streptomycin und Terramycin resistent waren. 1958 waren die dreifach resistenten Keime nur gegen Streptomycin, Terramycin und Chloramphenicol resistent, unter den vierfach resistenten Keimen waren keine gegen Neomycin und Framycetin resistent. 1959 fanden sich unter den kreuzresistenten Dyspepsiecoli nur ganz vereinzelt solche, die auch gegen Neomycin, Framycetin und Kanamycin resistent waren; 1960 waren es schon mehr.

Es muß so daran gedacht werden, daß, je länger ein Antibiotikum verwandt wird - denn auf den Test folgt ja die Anwendung bei der Therapie - , sich auch um so mehr gegen dies Antibiotikum resistente und kreuzresistente Stämme finden werden.

Die Zunahme der Resistenz im Laufe der Jahre wurde eingehend geprüft. Diesmal wurden nicht nur die Dyspepsiecoli der Erstisolierung berücksichtigt, sondern alle auch bei weiteren Stuhluntersuchungen aufgefundenen. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 6. Zu jedem der 11 Antibiotika gehören zwei Spalten; in der linken Spalte sind jeweils die Anzahl der getesteten Coli eingetragen, in der rechten die Anzahl der sich resistent erwiesenen Dyspepsiecoli in absolutem und prozentualen Wert.

Insgesamt handelt es sich um 358 untersuchte Dyspepsiecolistämme. Wie schon zuvor erwähnt, waren sie alle gegen Polymyxin, Colistin und die Nitrofurane empfindlich. Betrachtet man die Zeit von 1956 bis 1963 summarisch, so ergibt sich, daß die Dyspepsiecoli zu 79 % gegen Sulfonamide, zu 78 % gegen Tetracycline, zu 74 % gegen Streptomycin und zu 72 % gegen Chloramphenicol resistent waren. Gegen Paromomycin waren sie zu 45 % resistent, gegen Kanamycin, Neomycin und Framycetin zu ungefähr 30 %.

Diese Werte ergeben ein arg verzerrtes Bild; denn verfolgt man die Resistenzwerte in den einzelnen Jahren, ergeben sich stark unterschiedliche Werte.

Sehr oft zeigt sich eine sprunghafte Resistenzzunahme in der Zeit, in der das betreffende Antibiotikum neu eingesetzt wurde. So steigt die Resistenz der Dyspepsiecoli in einem Jahr von 40 % bis über 90 % gegenüber Tetracyclinen und Chloramphenicol an, von Werten unter 10 % auf Werte über 50 % gegenüber Kanamycin, Neomycin und Framycetin.

Weilenförmig fallen die Resistenzwerte darauf wieder ab und erreichen Endwerte. Dabei findet sich teilweise ein zweiter niedrigerer Gipfel im Verlauf, wie bei Tetracyclinen, Chloramphenicol, den Sulfonamiden, Neomycin und Framycetin. Auffällig ist, daß in allen Jahren Neomycin und Framycetin in ihrer Wirksamkeit fast identisch waren. 1958 waren sie noch vollwirksam; 1963 sind sie es nur noch in gut der Hälfte aller Fälle.

Der Frage, ob die Resistenzlage der Dyspepsiecoli durch die antibiotische Therapie beeinflusst wird, wurde nachgegangen. Es wurden solche Fälle verfolgt, bei denen nach der antibiotischen Behandlung erneut eine Stuhluntersuchung vorgenommen wurde und hierbei dergleiche Dyspepsiecolistamm wie bei der Erstisolierung gefunden wurde. Bei 22 solchen Fällen, die mit Polymyxin (als Nebacetin), Nitrofuranten (als Furoxon) und Chloramphenicol (als Leukomycin) behandelt wurden, fand sich keine Änderung der Resistenzen durch die Antibiotika. Hinzuzufügen ist, daß die zweite Untersuchung im Durchschnitt 10 Tage später als die erste erfolgte.

Ebenso wurde bei 20 Fällen vorgegangen, bei denen im Verlauf der Krankheit trotz antibiotischen Eingreifens während einer zweiten Untersuchung zwar der Ersterreger nicht mehr nachzuweisen war, aber ein zweiter Erreger auftrat. Auch hier waren die oben genannten Antibiotika verwandt worden. Eine Resistenz beim zweiten Erreger, die auf die Therapie zurückzuführen sein könnte, wurde an 5 Fällen bemerkt. Diese sind in Tabelle 7 aufgeführt. Da aber gleichzeitig das Resistenzbild sich nicht nur in diesem einen Antibiotikum veränderte, kann nicht mit Sicherheit auf eine durch die Therapie bedingte Resistenzzunahme geschlossen werden.

DISKUSSION

Bei den eingehenden Untersuchungen von Colidyspepsiefällen, die während eines Zeitraumes von acht Jahren in der Klinik zur Behandlung kamen, wurde versucht herauszufinden, welche Erreger ursächlich für die Erkrankung waren und wie diese sich in vitro gegenüber Antibiotika verhielten. Es wurde beschrieben, wie das Vorkommen der verschiedenen Stämme der Erreger sich in diesen Jahren verteilt und wie sich ihr Verhalten gegenüber den einzelnen aufgeführten Antibiotika veränderte.

Bei 40 % aller Patienten, die an einer Dyspepsie erkrankt waren, konnte mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchung die Diagnose Colidyspepsie gestellt werden. Dieser Wert deckt sich weitgehend mit denen anderer Autoren (31) (56) (53) (36) (7). Doch werden mit 17 % und 20 % der nachgewiesenen Colidyspepsien auch stark von unserem abweichende Werte angegeben (24) (33).

Beim Vergleich solcher Zahlen sollte bedacht werden, daß ein vermehrtes Vorkommen von Colidyspepsien im Verhältnis zu Dyspepsien dann vorliegen wird, wenn sich längere Infektketten ausbildeten oder mehrere Colidyspepsien erst während des Krankenhausaufenthaltes von den Patienten erworben wurden.

In 60 Fällen konnten Colibaktierien nachgewiesen werden, aber sie konnten nicht serologisch eingeordnet werden. Sie wurden mit "E. Coli?" benannt und können als serologische Typen angesehen werden, deren Klärung im Gange ist. (36). Somit würde sich die Zahl der serologisch gesicherten Colidyspepsien noch erhöhen.

Am Frankfurter Hygiene-Institut soll sich die Ein-sendezahl zur Dyspepsiecolidiagnose von 1957 bis 1960 auf das zweieinhalbfache vermehrt haben und die relative Zunahme der positiven Befunde bis 1959 4 % betragen haben (43). Auch hier bei uns sank die Zahl der nicht bakterio-logisch untersuchten Dyspepsien erheblich in den letzten vier Jahren; die Zahl der positiven Befunde stieg zwar nicht stetig an, nahm aber dennoch zu. Sie lag von 1956 bis 1959 meist unter 40 % und von 1960 bis 1962 meist über 50 %. Daß 1963 relativ wenige Colidyspepsien diagnostiziert wurden, muß sicherlich damit erklärt werden, daß sich in diesem Jahr nur ganz vereinzelt Kinder in der Klinik in-fizierten.

Die Frage nach Erregerwechsel wird unterschiedlich beurteilt. Infektionswechsel wurden wiederholt festge-stellt (36) (43). Dabei wurde nicht mehr der ursprünglich nach-gewiesene Serotyp sondern ein neuer gefunden. Daaber auch Doppel- und Mehrfachinfektionen beschrieben werden (43) (31) (36) (34), weist Kröger daraufhin, daß ihr seltenes Auffinden darin begründet sein dürfte, daß die Dyspepsie-colifähdung auf einer Stuhlplatte nach dem ersten positiven Dyspepsiecolikoloniefund in der Regel abge-brochen wird und nicht bis zur 5. oder 10. Kolonie noch weiter untersucht wird. Nach Sektionsbefunden können mehrere Typen in verschiedenen Darmabschnitten vorkommen (36).

Der Infektionswechsel kann also eine wirkliche Re-infektion darstellen (55) oder er kann dadurch vorgetäuscht werden, daß er bei der ersten Untersuchung nicht erfaßt wurde und erst bei einer weiteren gefunden wird (31). Er kann aber auch auf der wechselnden Ausscheidung aus

verschiedenen Darmabschnitten beruhen (36).

Die Patienten, bei denen eine Colidyspepsie nachgewiesen wurde, waren fast alle jünger als ein halbes Jahr. Sie waren zu 77 % nicht älter als ein Vierteljahr; 42 % war bis zu einem Monat alt. Nur drei Kinder hatten das erste Lebensjahr überschritten, eines war 1 Jahr 2 Monate, ein anderes 1 Jahr 8 Monate, das dritte 7 1/2 Jahre alt. Diese Altersangaben stimmen mit denen anderer Autoren überein (43) (15) (53), widersprechen dagegen einer Beobachtung, daß das Alter der Säuglinge keinen Einfluß darauf nahm, ob eine Infektion mit Dyspepsiecoli zu einer Durchfallserkrankung führte oder nicht (42).

Bemerkenswert ist die Herkunft der Kinder. In der eigenen Klinik erwarben, wie berichtet nur 34 % der Kinder die Colidyspepsie. Da aber 28 % aller nachgewiesenen an Colidyspepsie erkrankten Kinder aus Krippen, Heimen, anderen Krankenhäusern und Entbindungsanstalten kamen, erhöht sich die Zahl der eigentlichen Anstaltsinfektionen auf etwa zwei Drittel aller Fälle. Sie deckt sich mit der von anderen Autoren angegebenen (40).

Das Vorkommen der einzelnen Colitypen, wie sie nach unseren Untersuchungsergebnissen in Tabelle 2 aufgeführt wurden, mit Angaben anderer Autoren zu vergleichen, stößt auf Schwierigkeiten.

Meist finden sich Berichte, die Epidemien, verursacht durch einen Typ, darstellen und die meist nur einen relativ kleinen Zeitraum umfassen (20) (18) (21) (42) (23).

Bei unseren serologischen Bestimmungen wurden nur O-Gruppen unterschieden; eine noch weitere Differenzierung fand sich nicht, was bei vielen Autoren der Fall ist. Auch scheint das Vorkommen starken örtlichen Schwankungen unterworfen zu sein; es hängt ihr Auffinden sicherlich auch von den angewandten

bakteriologischen Untersuchungsmethoden ab.

Bis 1959 überwog bei weitem der Stamm 055; dann tritt er nur noch sehr selten auf. Gleichzeitig nehmen die Stämme 0111 und 0127 die ersten Plätze in der Häufigkeit ein. Vergleichbar fiel in Frankfurt/Main ein so rapides Abnehmen des 055 in dieser Zeit auf, daß dieser Stamm auch dort in der folgenden Zeit zu den seltenen Typen zu rechnen war. Ebenso wurde der sprunghafte Anstieg des 0127 dort beobachtet, der dann - wie bei uns - eine führende Rolle spielte (43).

Nach Berichten soll sich der Typ 0127 durch besonders große Pathogenität, Kontagiosität und Therapieresistenz auszeichnen. Sein vermehrtes Auftreten auch bei Epidemien wurde wiederholt beobachtet (43) (18) (42) (15).

Bei uns traten Infektionsketten mit diesem Erreger nicht auf.

Weitere Aussagen über die zeitliche Verteilung der einzelnen Stämme scheinen wegen der kleinen Zahlen nicht gerechtfertigt.

Man kann annehmen, daß die Resistenzergebnisse bei den *Dyspepsiecoli* neben " zweifellos vorhandenen örtlichen Unterschieden doch überwiegend Gemeinsamkeiten aufweisen ". (42). Aus Untersuchungsergebnissen aber Rückschlüsse zu ziehen auf die Verteilung von *Dyspepsiecolistämme* in der Gesamtbevölkerung und deren Resistenzverhalten ist unberechtigt, weil es sich bei den Untersuchungen um sicher mehrfach getestete Hospitalkeime handelt. Es ermöglicht aber eine langfristig durchgeführte Studie der Resistenzverhältnisse eine Orientierung in der Auswahl des geeigneten Antibiotikums (24).

Wie dargestellt wurde, war das Verhalten der Dyspepsiecoli gegenüber den einzelnen Antibiotika nicht konstant, sondern änderte sich laufend. Es nahmen die gegen Streptomycin und Tetracycline resistenten Colistämme von 1958 bis 1960, die gegen Chloramphenicol resistenten bis 1961, von ungefähr 90 % bis auf etwa 70 % ab. Diese Beobachtung wurde auch von anderer Seite gemacht (35). Von 1956 bis 1957 hatte sich bei den Tetracyclinen und von 1957 bis 1958 bei Chloramphenicol eine sprunghafte Resistenzzunahme von etwa 40 % bis auf den doppelten Wert erwiesen. Gegen Neomycin und Framycetin treten zum ersten Mal 1959 wenige resistente Stämme auf; 1960 sind die Dyspepsiecoli zu 56 % gegen diese beiden Antibiotika unempfindlich. Im ganzen hiermit übereinstimmende Angaben wurden von Linzenmeier veröffentlicht (35), während in anderen Kliniken die Zahl der resistenten Stämme höher lag. (36) (37). Ebenso wird in diesen Jahren ein sprunghafter Anstieg der resistenten Dyspepsiecoli gegenüber Kanamycin sichtbar. In den drei letzten Jahren der Beobachtungszeit sinken die Werte wieder erheblich ab.

Die sprunghafte Resistenzzunahme der Colistämme gegenüber einem Antibiotikum in der ersten Zeit seiner Anwendung wird also recht deutlich und zeigt, in wie kurzer Zeit ein solches Therapeutikum unwirksam werden kann. Man könnte vermuten, daß die Neigung der Dyspepsiecoli, gegen ein Antibiotikum resistent zu werden, in der ersten Zeit ihrer Auseinandersetzung mit dem Antibiotikum besonders groß ist.

Gegen die Nitrofurane, Polymyxin und Colistin resistente Stämme fanden sich nicht. Dies stimmt mit anderen Autoren überein (35) (36) (37). Doch wurden gelegentlich

gegen Colistin resistente Dyspepsiecoli beobachtet (20, (14) (48).

Unter aus Urin isolierten Stämmen waren sogar solche, die vermehrt gegen Colistin und Polymyxin resistent waren (18). In Ungarn sollen auch gegen Polymyxin und Nitrofurane resistente Stämme aufgefunden worden sein (26).

Die Resistenzen der Dyspepsiecoli scheinen sich also nach längerer antibiotischer Anwendung auf ein gewisses Niveau einzupendeln. Die Gründe der Resistenzentwicklung und des Rückgangs von Resistenzen bei Dyspepsiecolistämmen sind aber noch weitgehend ungeklärt.

Wenn die Resistenzlage der Colibakterien die Häufigkeit im Gebrauch der Antibiotika widerspiegelt, muß ein Absetzen des Antibiotikums eine Resistenzverminderung und die Anwendung des Antibiotikums eine Resistenzzunahme bewirken. Am Beispiel des Chloramphenicols, Streptomycins und der Tetracycline wurde dies gezeigt (40) (3).

Andererseits wird angenommen, daß gegen die vorher gebräuchlichen Antibiotika resistenten Stämme durch bevorzugte Medikation mit einem neuen Antibiotikum ausgemerzt werden; ein Beweis dafür sei die relativ langsame Abnahme der gegen Streptomycin, Tetracycline und Chloramphenicol resistenten Stämme (35). In diesem Sinne würde es sich nicht um eine wirkliche Resistenzverminderung, sondern durch Ausrottung der resistenten Stämme um eine relative Zunahme der empfindlichen Dyspepsiecoli handeln. Nach Stehr werden resistente Erreger, die von Keimträgern beherbergt werden, wenn diese nicht unter antibiotischer Einwirkung stehen, in ihrer Resistenz wieder abgeschwächt. (52).

Während zur Frage der Resistenzzunahme Autoren mitteilen, daß trotz längerer Anwendung eines Antibiotikums eine Resistenzentwicklung gegenüber diesem Mittel nicht nachweisbar war (49), liegen Berichte vor, nach denen gegen das am häufigsten verwandte Antibiotikum auch die größte Zahl resistenter Colibakterien gefunden wurde (56) (40). Diese Beobachtung könnte nur zu recht unter der Voraussetzung gemacht werden, daß es sich bei den nachgewiesenen Dyspepsiecoli um Hospitalkeime handelt. Diese Bedingung ist bei den von uns durchgeführten Untersuchungen sicher nicht erfüllt und Beziehungen zwischen den verwandten Antibiotika und den gegen diese resistenten Stämmen konnte nicht aufgestellt werden.

Es war aber möglich, in einzelnen Fällen die Resistenzen zu vergleichen, die bei einer Erstisolierung und nach erfolgter antibiotischer Therapie bei einer zweiten Untersuchung auftraten. Eine durch die angewandten Antibiotika verursachte Resistenz konnte nicht nachgewiesen werden, weder wenn es sich bei der Zweitisolierung um den gleichen Colistamm, noch wenn es sich um einen Erregerwechsel handelte.

In anderen Kliniken wurde festgestellt, daß es sich bei einer Empfindlichkeitsänderung von Colistämmen, die unwahrscheinlich zu sein schien, um empfindliche und resistente Stämme gleicher O-Gruppe, aber verschiedener Geißel-Antigene handelte und so bei einer Zweituntersuchung eine Reinfektion entdeckt wurde (41).

Es wird auch vermutet, daß das "enge Zusammenleben" verschiedener Serotypen im Darm eines Kindes die "Übertragung" einer Resistenz von einem auf den anderen Serotyp ermöglicht und auf diesem Wege eine Resistenz gebildet werden kann (35). Diese Hypothese könnte das Auftreten von

Resistenzen im Falle eines Erregerwechsels erklären (Tabelle 7); eine auf diese Weise auftretende Resistenz stünde dann aber nicht in Zusammenhang mit der antibiotischen Therapie. Andere Untersuchungen sollen gezeigt haben, daß unter der Einwirkung von Antibiotika ein Krankheitserreger, wenn überhaupt, nur durch einen resistenteren verdrängt wird (52). Dies würde aber nur einen kleinen Teil der im Rahmen dieser Untersuchungen aufgetretenden Fälle von Erregerwechsel mit vermehrter Resistenz erklären können.

ZUSAMMENFASSUNG

Angeregt durch zahlreiche Berichte der einschlägigen Literatur über Colidyspepsien, wurden an Hand von Krankengeschichten Dyspepsiefälle untersucht, die in den letzten acht Jahren stationär in der Universitätskinderklinik behandelt wurden.

In 40 % aller Fälle konnte die bakteriologisch gesicherte Diagnose, Colidyspepsie, gestellt werden. Bei einem Drittel dieser Infektionen konnte nachgewiesen werden, daß sie in der Klinik erworben worden waren. Längere Infektionsketten traten nicht auf.

Unter den vorkommenden Dyspepsiecolistämmen überwog bis 1959 der Stamm 055 in der Häufigkeit des Auftretens; dann wird er von dem Stamm 0111 und 0127 abgelöst.

Während die Dyspepsiecoli gegen die meisten Antibiotika im Laufe der Anwendungszeit resistent wurden, bildeten sich keine Resistenzen gegen Polymxin, Colistin und die Nitrofurane aus. Es fand sich, daß mit steigender Anzahl der verwendeten Antibiotika eine Zunahme der Mehrfachresistenz einhergeht.

Die erworbenen Resistenzen der Dyspepsiecoli sind keine fixen Größen, sondern es konnte auch eine Abnahme der Resistenzen beobachtet werden.

Auffallend ist die sich gegen mehrere Antibiotika wiederholende, sprunghafte Resistenzzunahme in der ersten Zeit deren Anwendung, wobei nach längerer Gebrauchsdauer der Antibiotika die Resistenzwerte sich auf eine bestimmte Höhe einpendeln.

Ob die Bildung einer Resistenz gegen das während der Therapie angewandte Antibiotikum unter der Behandlung erfolgt, wurde in einzelnen Fällen untersucht, ohne daß die Frage beantwortet werden konnte.

Tabelle 1 : Übersichtstabelle der untersuchten Dyspepsiefälle und deren bakteriologischer Diagnose.

	Gesamt- zahl der Fälle	bakt. un- tersuchte Dyspep- sien	negative bakt. Diagnose	E.coli?	serol. typisierte Coli- stämme	Erreger- wechsel
1952	71	22	21		1	
1953	69	27	15	5	7	2 x
1954	81	38	30		8	
1955	70	25	16		9	
Insgesamt	291	112=38% der Gesamt- fälle	82=28% der Gesamt- fälle	5	25=8% der Ge- samtfälle	2 x
1956	85	57	21		36	4 x
1957	78	45	15	1	29	2 x
1958	109	88	59		29	
1959	136	106	40	12	54	1x2Erreg. 8x
1960	111	107	25	22	60	1x2Erreg. 4x
1961	43	39	7	7	25	3 x
1962	62	60	26	3	31	2 x
1963	67	63	30	15	18	1 x
Insgesamt	691	565=82% der Ge- samtfälle	221=32% der Ge- samtfälle	60=8% der Ge- samtfälle	282=40% der Ge- samtfälle	24 x

	04 E.c.	025 E.c.	026 E.c.	055 E.c.	077 E.c.	078 E.c.	086 E.c.	0111 E.c.	0112 E.c.	0114 E.c.	0119 E.c.	0124 E.c.	0127 E.c.	0128 E.c.	0129 E.c.	0141 E.c.
1956			7(1)	18(1)			5(1)	6(1)								
1957		1	2	21(1)			1	4(1)								
1958			1	26			1							1		
1959			2	29(1)				(1)		5(5)	(1)		4(1)	12(1)	1	1
1960	3 (1)	1	3(1)	9		3		11(1)		19(2)	(2)		7	4(1)		
1961	3 (3)			5		1		7	1	(1)			5(1)	3		
1962	4		1	4(1)	1	2		5			1		11(3)	2		
1963	1		3	1		3		6			2	(1)	2			
Insgesamt	11 (4) = 5 %		19(2) = 7 %	113(4) = 41 %				39(4) = 15 %		24(8) = 11 %			29(5) = 12 %	22(2) = 8 %		

Tabelle 2 : O-Gruppen der Erstisolierung. In Klammern () sind die bei Erregerwechsel auftretenden Coli aufgeführt.

Tabelle 3 : In der Klinik erworbene Dyspepsiecoli-
infektionen.

	026	055	078	086	0111	0114	0127	0128	Zusam- men
1956	3 x	8 x			2 x				13
1957		9 x							9
1958		17 x		1 x					18
1959		8 x				2 x			10
1960		2 x			10 x	10 x	2 x	2 x	26
1961		2 x			4 x		2 x	1 x	9
1962		2 x	1 x			1 x	3 x		7
1963						4 x			4

96=14 %
der Gesam-
fälle =
34 % aller
Dyspepsie-
colifälle

Zahl der ge- testeten Coli	Streptomycin	Tetracycline	Chloramphenicol	Kanamycin	Sulfonamide	Polymyxin	Colistin	Neomycin	Framvcetin	Paromomycin	Nitrofurane
04	9(9)	4(9)	4(9)	2(9)	4(9)	0(9)	0(6)	3(9)	3(9)	0(3)	0(9)
025	1(1)	0(1)	0(1)								
026	15	6(14)	2(14)	1(9)	1(10)	0(8)	0(3)	1(10)	1(10)	0(4)	0(7)
055	98	91(96)	77(94)	2(41)	55(59)	0(35)		2(58)	1(56)	1(4)	0(22)
077	1	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)
078	9	5(9)	3(9)	1(9)	5(9)	0(9)	0(6)	1(8)	1(8)	0(4)	0(9)
086	6	4(6)	1(6)		0(1)			0(1)	0(1)		
0111	37	28(37)	28(36)	15(29)	29(28)	0(29)	0(16)	14(27)	14(27)	7(9)	0(27)
0112	1	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)		0(1)	0(1)		0(1)
0114	23	23(23)	23(23)	17(23)	22(23)	0(23)		17(23)	17(23)		0(20)
0119	2	0(2)	1(2)	0(2)	1(2)	0(2)	0(2)	0(2)	0(2)	0(2)	0(2)
0127	28	16(28)	20(28)	15(28)	21(28)	0(25)	0(16)	15(28)	15(27)	18(11)	0(25)
0128	22	9(22)	8(23)	1(22)	6(22)	0(14)	0(4)	1(20)	1(18)	2(2)	0(13)
0129	1	1(1)	1(1)	0(1)	1(1)			0(1)	0(1)		

Tabelle 4 : Resistenzbild der erstisolierten Stämme
() = Zahl der getesteten Coli

	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963
Streptomycin	+	+	+	+	+	+	+	+
Tetracycline	+	+	+	+	+	+	+	+
Chloramphenicol	+	+	+	+	+	+	+	+
Sulfonamide			+	+	+	+	+	+
Neomycin			+	+	+	+	+	+
Framycetin			+	+	+	+	+	+
Kanamycin				+	+	+	+	+
Paromomycin							+	+
Zahl der getesteten Coli	24	23	27	53	59	22	27	18
empfindlich	4	1	2	13	8	5	6	5
einfach resistent	6	2		1			2	2
zweifach resistent	7	10		2	3	2	2	
dreifach resistent	7	10	11	5	6	7	2	4
vierfach resistent			14	30	13	3	4	1
fünffach resistent				2	1		1	
sechsfach resistent					7	3		
siebenfach resistent					21	2	3	1
achtfach resistent							7	5

Tabelle 5 :: Kreuzresistenz der Erreger bei der Erstisolierung.

Tabelle 6: Resistenzzunahme im Laufe der Jahre.

Zahl der Dyspsie- coli	Streptomycin			Tetracycline			Chloramphenicol			Kanamycin			Sulfonamide		
	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten	
1956	49	34	25=73%	35	29=82%	34	14=41%								
1957	34	21	18=85%	21	20=95%	20	9=45%								
1958	30	27	25=92%	27	24=89%	26	23=96%						17	15=88%	
1959	73	69	48=69%	69	52=75%	69	54=78%			65	4=6%		69	55=79%	
1960	74	73	49=67%	73	52=71%	73	63=86%			73	40=54%		73	63=86%	
1961	36	33	14=40%	35	29=82%	35	27=77%			35	9=25%		35	27=77%	
1962	43	42	20=47%	42	34=81%	42	30=71%			42	18=42%		42	29=69%	
1963	19	19	7=36%	19	12=63%	19	11=58%			19	8=42%		19	13=68%	
358	320	320	1206=74%	321	252=78%	318	231=72%			234	79=33%		255	202=79%	

Zahl der Gete- steten	Polymyxin			Colistin			Neomycin			Framycetin			Paromomycin			Nitrofurane		
	Zahl der Resi- stenten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten	Zahl der Gete- steten	Zahl der Resi- stenten		
1956																		
1957																		
1958							18	0=0%		18	0=0%				1	0=0%		
1959	41	0=0%				67	5=7%		62	3=4%					14	0=0%		
1960	73	0=0%	1	0=0%		73	41=56%		73	41=56%					71	0=0%		
1961	33	0=0%	23	0=0%		33	24=72%		33	8=24%					35	0=0%		
1962	42	0=0%	41	0=0%		42	19=45%		42	19=45%			34	16=47%	41	0=0%		
1963	19	0=0%	19	0=0%		17	7=41%		17	7=41%			17	7=41%	18	0=0%		
206	0=0%		84	0=0%		250	180=32%		245	178=31%		51	123=45%		180	0=0%		

Patient	Therapie	Dauer	Isolierter Typ	Zeitpunkt der Isolierung	Streptomycin	Tetracycline	Chloramphenicol	Kanamycin	Sulfonamide	Polymyxin	Colistin	Neomycin	Framycetin	Paromomycin	Nitrofurane
					S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
L.B.	Chloramphenicol	17.-23.8.1963	026	19.8.63	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Polymyxin	23.-28.8.1963	0124	9.9.63	S	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S
W.K.	Neomycin	22.-26.11.1960	0127	23.11.60	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
			0114	6.12.60	R	R	R	R	R	S		R	R		S
K.P.	Neomycin	5.-21.7.1960	0128	9.7.60	S	S	S	S	S	S		S	S		S
			0111	26.7.60	S	R	R	R	R	S		R	R		S
M.C.	Neomycin	11.-15.8.1959	055	10.8.59	R	R	R	S	R			S	S		
			0114	20.8.59	S	R	R	R	R	S		R	R		
F.S.	Neomycin	19.-24.10.1959	055	19.10.59	R	R	R	S	R	S		R	R		S
			0114	30.10.59	R	R	R	R	R	S		S	S		S

Tabelle 7 :: Dyspepsiecoli bei Erregerwechsel und deren Resistenzlage.

R = resistent

S = empfindlich

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Adam, A. Jb. Kinderheilkunde 101, (1923)
Über die Biologie der Dyspepsiecoli und ihre
Beziehungen zur Pathogenese der Dyspepsie und
Intoxikation.
- 2) Adam, A. Jb. Kinderheilkunde 116, (1927)
Zur Frage der bakteriellen Ätiologie der sogenannten
alimentären Intoxikation.
- 3) Blaurock, G. und B. Adamczyk Dtsch. Gesundh.-Wes. 15, (1960)
Zur Sensibilität pathogener Mikroorganismen.
- 4) Boulez, N., A.L. Courtieu et J.M. Botta
Pédiatrie (Lyon) 16, (1961)
Problèmes soulevés par une épidémie de gastro-
enterites infantiles à Escherichia coli spécifiques
dans une collectivité de nourissons et d'enfants.
Intérêt de la sulfamido-Antibiothérapie.
- 5) Braun, O.H. Z. Hyg. 132, (1951)
Über die Bedeutung serologisch einheitlicher Coli-
stämme für die Entstehung epidemischer Enteritis im
Säuglingsalter.
- 6) Braun, O.H. in Adam, A. "Säuglingsenteritis", Stuttgart
1956
Die Epidemiologie der Säuglings-Enteritis.
- 7) Braun, O.H. Dtsch. med. Wschr. 86, (1961)
Moderne Therapie der Säuglingsenteritis.

- 8) Braun, O.H. und Boehm-Aust Mäschr. Kinderheilk. 101, (1953)
Die Bakteriologie der akuten Ernährungs-
störungen des Säuglings.
- 9) Braun, O.H. und H. Henkel Z. Kinderheilk. 70, (1951)
Über epidemische Säuglingsenteritis.
- 10) Braun, O.H. und H. Henkel z. Kinderheilk. 71, (1952)
Säuglingsenteritis durch pathogene Colitypen,
insbesondere E. coli 55/B5.
- 11) Briedigkeit, W. und H. Wilke Kinderärztl. Praxis 31, (1963)
Untersuchungen über DC-Enteritiden am Städtischen
Säuglings- und Kinderkrankenhaus Berlin-
Weißensee.
- 12) Brown, E.H. and E.H. Bailey Lancet 273, 1957/II
Infantile Gastroenteritis changing Needs in
Treatment.
- 13) Christiansen, M. Zbl. Bakter II. Orig. 79, (1917)
Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe im Darm von
gesunden Spankälbern und bei deren Darmin-
fektionen.
- 14) Courtieu, A.L., N. Boulez, S. Chassignol et J.M. Botta
Ann. Inst. Pasteur (Paris) 100, Suppl. zu Nr. 4
(1961)
Contrôle bactériologique d'une épidémie de
gastroenterites à E. Coli spécifiques, dans une
collectivité de nourissons et d'enfants. (Etude
de la sensibilité à la colistine.)

- 15) Dehnert, J. und E. Klimm Mschr.Kinderheilk. 108, (1960)
Heimepidemie durch *Dyspepsiecoli* 0127:B8.
- 16) Eisenberg, P. Zbl. Bakter. I. Org. 80, (1918)
Untersuchungen über die Variabilität der
Bakterien.
- 17) Escherich, Th. JbB Kinderheilk. 2, (1900)
Epidemisch auftretende Brechdurchfälle in
Säuglingsspitälern.
- 18) Faul, R. und O.H. Braun Mschr. Kinderheilk. 109, (1961)
Colistin in der Pädiatrie.
- 19) Ferguson, W.W. and R.C. June Am. J. Hyg. 55, (1952)
Experiments on feeding adult volunteers with
Escherichia coli 0111, B4 , a coliform organism
associated with infant Diarrhoea.
- 20) Fleischhauer, G. Dtsch. med. Wschr. 85, (1960)
Über Resistenzprüfungen und klinische Erfahrungen
mit Colistin.
- 21) Friederiszik, F.K., U. Polanetzki und E. Eris
Med. Klin, 54, (1959)
Säuglings-Enteritis - hervorgerufen durch
Escherichia coli 0127:B8.
- 22) Gambl, D.R. and K.E.K. Rowson Lancet 273, (1957 II)
The incidence of pathogenic *Escherichia coli*
in routine faecal specimens.

- 23) Gross, H. Neue österr. Zeitschr. Kinderheilk. 3, (1958)
Über die Zunahme der Antibiothicaresistenz der
pathogenen Escherichia coli-Typen.
- 24) Haggenmüller, F. und C. Böhm Med. Mschr. 16, (1962)
Erfahrungsbericht über die Behandlung von
Dyspepsieerkrankungen im Säuglingsalter.
- 25) Hanssler, H. Dtsch. med. Wschr. 86, (1961)
Die Antibiotika-Resistenz pathogener Coli-
stämmen.
- 26) Hegyi, P. und M. Bako Orv. Hetil. 103, (1962)
Zit. nach Gefferth (Zentralblatt f. d. ges.
Kinderheilk. 86, 1962/63)
Antibiotikaempfindlichkeit von Colidyspepsie-
stämmen.
- 27) Kauffmann, F. J. Immunol. 57, (1947)
The Serology of the Coligroup.
- 28) Kauffmann, F. in Adam, A. "Säuglingsenteritis", Stuttgart
1956
Die Bakteriologie der Escherichia Coli-Enteritis.
- 29) Kleinschmidt, H. Mschr. Kinderheilk. 101, (1953)
Therapie der akuten Ernährungsstörungen.
- 30) Klupsch, E. Med. Klinik 53, (1958)
Antibiotische Behandlung der Säuglings-
Dyspepsie?

- 31) Kröger, E., K. Stenger, F. Ørskov und P. Nicolle
Zbl. Bakt. 179, (1960)
Dyspepsiehäufungen durch zwei verschiedene
Sero- und Lysotypen der gleichen Coli-Sero-
gruppe.
- 32) Kundratitz, K. Neue öst. Z. Kinderheilk. 1, (1958)
Zu Prof. Dr. Theodor Escherichs 100. Geburtstag.
- 33) Linde, K. und H. Köditz Dtsch. Gesundh.-Wes. 15, (1960)
Ergebnisse der Dyspepsiekoli-Untersuchungen der
Jahre 1954-1959 in bakteriologischer und
klinischer Sicht.
- 34) Linde, K., H. Köditz und G. Funk Z. Hyg. 147, (1960)
Die Mehrfachinfektionen mit Dyspepsie-Coli,
ihre Beurteilung in statistischer, bakteriolo-
gischer und klinischer Sicht.
- 35) Linzenmeier, G. Med. Klin. 57, (1962)
Zur Diagnostik und Resistenzentwicklung entero-
pathogener Colibaktierien.
- 36) Linzenmeier, G., W. Freisleder, S. Apak und H. Metz
Münch. med. Wschr. 103, (1961)
Bakteriologische und therapeutische Beobachtungen
bei Säuglingsdyspepsien, verursacht durch
klassische und neue Serotypen von E. Coli.
- 38) Moser, L. und K. Petter Mschr. Kinderheilk. 102, (1954)
Ein Beitrag zur Frage der Coli-Dyspepsie.

- 39) Müller, H. Mschr. Kinderheilk. 101, (1953)
Beobachtungen zur sogenannten Hausdyspepsie.
- 40) Ocklitz, H.W. und E. Janzik Münch. med. Wschr. 103, (1961)
Antibiotika-Regie und Cyeloserin bei der Behandlung von Dyspepsiecoli-Enteritiden.
- 41) Ocklitz, H.W. und A.E. Schmieter Dtsch.Gesundh.-Wes.14, (1959)
Die Wirksamkeit der Antibiotika bei Dyspepsiecoli-Infektionen.
- 42) Olbing, H. und F. Küster Arch. Kinderheilk. 166, (1962)
Erfahrungen in der antibiotischen Behandlung von Säuglingsenteritiden unter besonderer Berücksichtigung des Novobiocins.
- 43) Polanetzki, U. und J. Kühlwein Z. Kinderheilk. 86, (1961)
Dyspepsiecolibefunde am Hygiene-Institut Frankfurt am Main in den Jahren 1957-1960.
- 44) Resemann, G. Z. Kinderheilk. 77, (1955)
Enteritisepidemie auf einer Frühgeburtenstation mit dem unbeweglichen E. Colityp 55:B5
- 45) Rogers, K.B. J. of Hyg. 49, (1951)
The Spread of infantile Gastro-enteritis in a cubioled ward.
- 46) Scheer, K. Mschr. Kinderheilk. 101, (1953)
Zur Infektiosität pathogener Colistämme.
- 47) Schmidt, E.F. Med. Klin. 55, (1960)
Zur Ätiologie der akuten Durchfallsstörungen des Säuglings.

- 48) Schöenberg, H. Dtsch. med. Wschr. 85, (1960)
Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antibiotikum Colistin
- 49) Seidl, S. und H. Schönfeld Dtsch. med. J. 12, (1961)
Die Häufigkeit der Dyspepsie-Coli bei der enteral bedingten Durchfallserkrankung des Säuglings und ihre antibiotische Behandlung.
- 50) Seringe, Ph., J. Hallez et B. Dejouex Ann. Pédiat, 39, (1963)
Conduite à tenir devant une nouvelle souche d'Escherichia coli. (127 B8)
- 51) Sievers, O. Zbl. Bakter. I. Orig. 139, (1937)
Variabilität bei Bakterien der Coligruppe.
- 52) Stehr, K. Beih. zum Archiv für Kinderheilk. 49, (1963)
Über therapieresistente Enterobakterien. Ihre Biologie und ihre Bedeutung für die Infektionen im Säuglingsalter.
- 53) Stephan, U., B. Kornhuber, H. Mayer und M. Pohl
Med. Welt 37, (1963)
Vergleichende Untersuchungen zur Behandlung der Säuglingsenteritis.
- 54) Thomson, S., A.G. Watkins und O.P. Gray Arch. Dis. Childh. 31, (1956)
Escherichia coli gastro-enteritis.
- 55) Tóth, L. und A. Vörös Mschr. Kinderheilk. 106, (1958)
Über die quantitative Antibiotikum-Empfindlichkeit der im Jahre 1957 isolierten Dyspepsie-Coli-Stämme.

- 56) Weingärtner, L. Münch. med. Wschr. 103, (1961)
Ein neues Antibiotikum, das Colistin, in
der Behandlung frühkindlicher Ernährungs-
störungen.

Herrn Priv. Doz. Dr. Goetz danke ich ergebenst für die
Überlassung des Thomas, für die Übernahme des Referats
sowie für seine freundliche Unterstützung bei der Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Annemarie Picot, wurde am 1. Februar 1939 als drittes der sechs Kinder des Kaufmanns Oskar Picot und seiner Ehefrau Dr. phil. Marie Luise Picot, geborene Cuntz, in Bochum geboren.

1946 wurde ich in Hemer/ Kreis Iserlohn eingeschult und trat 1949 in die 1. Klasse der dortigen Oberschule ein. Ab 1950 besuchte ich die Freiherr-vom-Stein Schule in Bochum, an der ich im März 1959 die Reifeprüfung ablegte. Im Herbst 1959 begann ich mit dem Medizinstudium in Freiburg/Breisgau und bestand im Sommer 1960 dort das Vorphysikum. Im Wintersemester 1960/61 und Sommersemester 1961 setzte ich das Studium in Köln fort. Im Sommer 1962 bestand ich das Physikum in Würzburg.

Seit dem Wintersemester 1962/63 studiere ich in München und beabsichtige im Winter 1965 hier in München das Medizinische Staatsexamen abzulegen.

